

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

148 515

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 86 02 03 /P. 257773/

Pierwszeństwo 85 02 04 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 87 10 19

Opis patentowy opublikowano: 1990 03 13



Int. Cl.⁴ C07D 453/02

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: A. H. Robins Company, Richmond /Stany Zjednoczone Ameryki/

SPOSÓB WYTWARZANIA 2-ALKOKSY-N- /1-AZABICYKLO- /2.2.2./OKTAN- -3-YLO/ AMINO BENZAMIDÓW W POSTACI SOLI ADDYCYJNEJ Z KWASEM I W POSTACI WOLNEJ ZASADY

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo- /2.2.2./oktan-3-ylo/aminobenzamidów, w postaci soli addycyjnej z kwasem o wzorze 4, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R¹ oznacza niższą grupę alkilową, R² jest wybrane z grupy składającej się z atomu wodoru, chlorowca i niższej grupy alkoksylowej, Am jest wybrane spośród grupy aminowej, metyloaminowej lub dimetyloaminowej, X oznacza anion mocnego kwasu mineralnego i w postaci wolnej zasady o wzorze 1, w którym R, R¹, R² i Am mają wyżej określone znaczenia, które wykazują własności farmakologiczne - wpływają na motorykę żołądka i działają przeciwwymiotnie. W sposobie wykorzystuje się N,N'-dialkylkarbodiimidowy środek kondensujący taki jak N,N'-dicykloheksylokarbodiimid /DCC/ w reakcji soli mocnego kwasu mineralnego 3-aminochinuklidyny lub 3-aminochinuklidyny podstawionej niższym alkilem, z pochodną kwasu aminobenzoowego, prowadzącej do utworzenia benzamidu, w środowisku składającym się z 50-90% obj. pirydyny i 50-10% obj. wody i przy stosunku równoważników mocnego kwasu do rodnika 3-aminochinuklidynowego wynoszącym podczas reakcji 1:1. Produkty wytworzone sposobem według wynalazku zawsze mają rodnik 2-metoksy i rodnik aminowy w pierścieniu benzenowym, a mogą mieć też inne rodniki w tym pierścieniu i w niniejszym opisie mogą być nazywane jak powyżej lub jako chinuklidynylo-podstawione aminobenzamidy.

Wytwarzanie amidów z kwasu karboksylowego i aminy z zastosowaniem N,N'-dialkylkarbodiimidu jako środka kondensującego w pewnych rozpuszczalnikach organicznych jest ogólnie znane. Jednakże nie stosuje się w ogólnej praktyce pirydyny i wody. Ponadto, kwasy benzoowe stosowane w sposobie według wynalazku, są także podstawione grupą aminową, która musi pozostać nienaruszona w czasie reakcji i nie może brać udziału w reakcji kondensacji.

Dotychczas nie była znana wysoka rozpuszczalność kwasów 2-alkoksyaminobenzoesowych w pirydynie.

Z opisu Stanów Zjedn. Ameryki nr 4088639 znana jest reakcja kondensacji między karboksylową grupą kwasową pochodnej adeniny uaktywnioną przez grupę aminową wielkocząsteczkowej także pochodnej adeniny, w której wykorzystuje się karbodiimid, w tym DCC, w wodzie lub w mieszaninie wody i rozpuszczalnika organicznego rozpuszczalnego w wodzie /np. pirydyny, tetrahydrofuranu, dioksanu itd./ w temperaturze od 5° do 50°C, korzystnie w temperaturze pokojowej. W sposobie według tego opisu przedstawiona przykładowo ilość pirydyny w stosunku do ilości wody jest mniejsza niż w sposobie według niniejszego zgłoszenia i wykracza poza wskazany w nim zakres, a reagenty mają charakter wielkocząsteczkowy.

Z francuskiego opisu patentowego nr 2529548 znany jest sposób wytwarzania N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/benzamidów podstawionych rodnikiem aminowym w części benzamidowej, w którym osiąga się wydajność 15-38%. Według tego opisu maleinian 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylo/-5-chloro-2-metoksybenzamid wytwarza się z wydajnością 15% w reakcji kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowego, dwuchlorowodoru 3-aminochinuklidyny i chloromrówczanu etylu w dimetyloformamidzie i trietyloaminie i dalszej reakcji wytwarzania soli. W sposobie tym nie stosuje się N,N'-dialkilokarbodiimidu. W przeciwieństwie do tego, w sposobie według wynalazku stosuje się monoprotionowaną sól mocnego kwasu 3-aminochinuklidyny w roztworze wodno-pirydynowym.

Znany jest sposób wytwarzania 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidów w reakcji kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowego i 3-aminochinuklidyny w tetrahydrofuranie z 1,1-karbonyldiimidazolem jako środkiem kondensującym. W sposobie tym 3-aminochinuklidyna musi być użyta w postaci wolnej zasady, którą trudno jest otrzymać, a środek kondensujący jest toksyczny. Sposób ten zatem jest niepraktyczny w produkcji na dużą skalę.

Sposobem według wynalazku wytwarza się 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo-aminobenzamidy z wysoką wydajnością i o wysokiej czystości.

Sposobem według wynalazku wytwarza się 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidy o wzorze ogólnym 1 przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, R¹ oznacza niższy alkil, R² jest wybrane z grupy składającej się z wodoru, chlorowca i niższego alkoksylu, Am oznacza grupę aminową, metyloaminową lub dimetyloaminową oraz ich sole addycyjne z mocnym kwasem mineralnym. Przykładem mocnego kwasu mineralnego jest kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy lub metanosulfonowy itp.

W dalszej części opisu i w zastrzeżeniach definicje symboli występujących we wzorach, mają następujące znaczenia:

"Niższy alkil" obejmuje prostolaniczne i rozgałęzione rodniki zawierające do 8 atomów węgla łącznie, np. metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, amyl, heksyl, heptyl, oktyl itp. "Niższy alkoksyl" oznacza grupę o wzorze -O-niższy alkil.

"Chlorowiec" obejmuje fluor, chlor, brom i jod jeśli nie zaznaczono inaczej.

"N,N'-dialkilokarbodiimid" oznacza środek kondensujący, który daje jako produkt uboczny nierozpuszczalny w wodzie mocznik, np. zwłaszcza N,N'-dicykloheksylokarbodiimid /DCC/ i N,N'-diizopropylokarbodiimid.

Farmakologiczną aktywność związków wpływającą na motorykę żołądka, o której wspomniano powyżej, określano metodą D. Droppelmana, R. Gregory i R. Alphina, J. Pharmacological Methods 4 /3/ 227-30 /1980/, w której obserwowano szybkość opróżniania żołądka po próbnym posiłku u szczurów i porównywano z grupą kontrolną.

Przeciwwymiotne własności związków były badane sposobem Chena i Enxora, J. Pharmac. Exp. Ther. 98, 245-250 /1950/ oraz A. Leonarda i in., J. Pharmac. Exp. Ther. 154, 339-345 /1966/. Własności przeciwwymiotne związków przy stosowaniu ich w opanowywaniu wymiotów wywołanych podaniem przeciwrakowych leków zawierających platynę, określano zmodyfikowaną metodą opisaną przez J. A. Gyls w Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 23, nr 1, Jan.

1979, str. 61-68: cisplatynę /cis-diaminodichloroplatinę/ podawano dożylnie w dawce 3 mg/kg psom obydwu płci, które przedtem były normalnie karmione. 90 minut po podaniu cisplatyny podano dożylnie badany lek w roztworze soli w dawce objętościowej 2 ml/kg. Psom w grupie kontrolnej podano cisplatynę, a po 90 minutach roztwór soli bez badanego leku. Obie grupy psów obserwowano cały czas w ciągu 4 godzin i liczono ile razy wymiotowały psy z grupy testowej w porównaniu z grupą kontrolną.

Sposób według wynalazku oparty jest na odkryciu, że 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidy można wytworzyć z dużą wydajnością i w rozsądnym czasie około 24 godzin lub krótszym, gdy N,N'-dialkylkarbodiimidowy środek kondensujący doda się do pirydynowo-wodnego roztworu soli addycyjnej 3-aminochinuklidyny i mocnego kwasu, w której stosunek równoważników mocnego kwasu do azotu chinuklidyny wynosi około 1:1, i kwasu 2-alkoksy-aminobenzoesowego, przy czym stosunek ilości pirydyny do wody może zmieniać się od około 50:50% obj. do około 90:10% obj., bez nieekonomicznych strat środka kondensującego.

Poszukując ekonomicznego sposobu przeprowadzenia tych stosunkowo drogich reagentów: 3-aminochinuklidyny i kwasu aminobenzoesowego w żądane benzamidy, stwierdzono, że kwas 2-alkoksy-aminobenzoesowy stosowany do wytwarzania związków o wzorze 1, ma stosunkowo dużą rozpuszczalność w pirydynie. w porównaniu z innymi zwykłymi rozpuszczalnikami, takimi jak chlorek metylenu, acetonitryl i rozpuszczalnikami zesadami takimi jak trietyloamina lub N-metylomorfolina, oraz, że gdy taki pirydynowy roztwór zmiesza się z roztworem wodnym zawierającym monosól mocnego kwasu 3-aminochinuklidyny, w którym może znajdować się sól taka jak chlorek sodu, wytworzony podczas przejścia di-soli 3-aminochinuklidyny w mono-sól, powstaje trzeci, nowy roztwór o stosunkowo wysokiej zawartości procentowej reagentów, który korzystnie wytwarza się i stosuje przed dodaniem środka kondensującego.

Z danych przedstawionych w tabelicy 1, opartych na przykładach zamieszczonych dalej, wynika, że wydajność wynosząca 85-95% wydajności teoretycznej uzyskuje się w czasie około 24 godzin reakcji, gdy stosunek protonu do azotu chinuklidyny, tj. stosunek równoważników mocnego kwasu do azotu chinuklidyny, wynosi około 1:1, podczas gdy przy stosunku 2:1 uzyskuje się wydajność tylko 41-66% wydajności teoretycznej. Stwierdzono dalej, że przy wyższym stosunku protonu niż 1:1 reakcja nie przebiega do końca w rozsądnym okresie czasu oraz, że dużo większa ilość DCC jest wówczas potrzebna, aby przedłużyć czas reakcji i doprowadzić ją do końca. Inne wyniki wskazują, że gdy stosunek proton:azot chinuklidyny jest mniejszy niż około 1:1, N,N'-dialkylkarbodiimidy szybko rozkładają się.

Równania chemiczne ilustrujące przebiegające w procesie reakcje przedstawione są na Schemacie 1.

T a b l i c a 1

Wpływ stosunku proton:azot chinuklidyny na wydajność

Związek Przykład Nr	Równoważn. stosunek H ⁺ :N-chinu- klidyny	Molowy stosunek DCC:3-aminochi- nuklidyny	% objętoś. Stosunek piry- dyna:woda	Czas reakcji godz.	Wydajn. benzamidu % wyd. teoret.
I	1:1	1,75:1	77,5:22,5	72 /a/	84
II	1:1	1,63:1	78,7:21,3	22 /a/	94
III	1:1	2,6 :1	50:50	84 /a/	89
IV	1:1	1,45:1	88:22	24 /a/	95
V /porówn./	2:1	1,8 :1	81:19	21 /b/	41,5
VI /porówn./	2:1	2,1 :1	85:15	24 /b/	65,5

/a/ 3-aminochinuklidyna nie pozostała w dającej się oznaczyć ilości.

/b/ Pozostała znaczna ilość 3-aminochinuklidyny. Obejmuje czas, gdy mieszaninę reakcyjną pozostawiono w kontakcie dla wygody na okres weekendu, ale nie dla konieczności zakończenia reakcji.

Na schemacie 2 przedstawiono szczegółową procedurę ilustrującą przebieg procesu wytwarzania 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/benzamidów w postaci wolnej zasady, w którym uzyskuje się wydajność rzędu 85-95% wydajności teoretycznej obliczonej w stosunku do najbardziej kosztownych substratów - soli 3-aminochinuklidyny.

Na schemacie technologicznym /schemat 2/ przedstawione operacje rozciągnięto poza podstawowy etap reakcji, aby pokazać końcową izolację benzamidu jako wolnej zasady. Użycie pirydyny w ilości 50-90% obj. w mieszaninie z wodą i stosunek proton:azot chinuklidyny wynoszący około 1:1, wpływają nie tylko na ilość zużytego w reakcji dialkylkarbodiimidu, szybkość reakcji, wydajność na jednostkę objętości, wydajność w stosunku do substratów, ale także na czystość produktu i zmniejszoną potrzebę oddzielania nieprereagowanych substratów podczas procesu.

Przed reakcją, tj. przed dodaniem środka kondensującego /np. DCC/ przygotowuje się nowy roztwór składający się z pirydyny, wody i związku 3-aminochinuklidyny i jednej cząsteczki mocnego kwasu o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, w ilości 5-15% wag. oraz kwasu aminobenzoowego o wzorze 3, w którym R¹ oznacza niższy alkil, R² jest wybrane z grupy obejmującej wodór, chlorowec i niższy alkoksyl, Am jest wybrane spośród grupy aminowej, metyloaminowej lub dimetyloaminowej, w ilości około 5-15% wag., przy czym stosunek objętościowy pirydyny do wody jest w zakresie od 50:50 do 90:10.

Nowy roztwór korzystnie wytwarza się dodając mocną zasadę, korzystnie wodorotlenek metalu alkalicznego, do wodnego roztworu disoli mocnego kwasu 3-aminochinuklidyny, korzystnie, np. dichlorowodoru 3-aminochinuklidyny i mieszając wytworzony roztwór monosoli mocnego kwasu 3-aminochinuklidyny z roztworem pirydynowym kwasu aminobenzoowego, określonego powyżej, aby uzyskać roztwór obydwu reagentów.

Najogólniej biorąc cały proces według wynalazku, który poza początkowym etapem reakcji obejmuje obróbkę i końcową izolację wolnej zasady, polega na reakcji monoprotonowanej soli mocnego kwasu 3-aminochinuklidyny o wzorze 2, korzystnie wytworzonej w reakcji mocnej zasady z dichlorowodorkiem i pochodnej kwasu 2-alkoksy-aminobenzoowego o wzorze 3, w roztworze zawierającym 50-90% obj. pirydyny i 50-10% obj. wody i w obecności N,N-dialkylkarbodiimidowego środka kondensującego, np. DCC, w wyniku której uzyskuje się sól addycyjną 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidu z kwasem, następnie dodaniu w razie potrzeby wody, aby rozpuścić sól addycyjną benzamidu, przesączeniu w celu usunięcia produktu ubocznego - N,N'-dialkilomocznika i otrzymania roztworu składającego się z pirydyny, wody i soli addycyjnej benzamidu z kwasem, azeotropowym odpędzeniu pirydyny i wydzieleniu soli z kwasem lub dalszym oczyszczaniu przez neutralizację soli mocną zasadą i wydzieleniu zwykłym sposobem 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidu w postaci wolnej zasady. W razie potrzeby wolną zasadę można powtórnie przeprowadzić w taką samą lub inną sól addycyjną z kwasem, taką jak maleinian, szczawian, fumaran, bromowoderek itd.

Wynalazek obejmuje następujące etapy pojedynczo lub kolejno w następujących kombinacjach: sam etap 1, etap 1 i 2 lub 1, 2 i 3 oraz nowy roztwór reagentów wytwarzany w etapie 1 przed dodaniem środka kondensującego, jak opisano powyżej.

Etap 1 obejmuje reakcję soli addycyjnej z kwasem 3-aminochinuklidyny o wzorze 2, w którym R oznacza wodór lub niższy alkil, X jest anionem mocnego kwasu mineralnego, a stosunek równoważników HX do azotu chinuklidyny wynosi około 1:1 z pochodną kwasu aminobenzoowego o wzorze 3, w którym R¹ oznacza niższy alkil, R² jest wybrane z grupy obejmującej wodór, chlorowec lub niższy alkoksyl, Am jest wybrane spośród grupy aminowej, metyloaminowej lub dimetyloaminowej, w obecności N,N-dialkylkarbodiimidu, w roztworze pirydynowo-wodnym, w którym stosunek objętości pirydyny do wody, wyrażony w %, jest w zakresie od 50:50 do 90:10, w temperaturze około 0-50°C, w wyniku której otrzymuje się mieszaninę składającą się z pirydyny, wody, soli addycyjnej kwasu i N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidu, o wzorze 4, w którym R, R¹, R², Am i X mają znaczenia określone powyżej i N,N'-dialkilomocznika jako produktu ubocznego.

Etap 2 obejmuje rozcieńczanie w razie potrzeby mieszaniny wytworzonej w etapie 1, w celu rozpuszczenia wytrąconej soli addycyjnej benzamidu, oddzielenie N,N'-dialkilomocznika i uzyskanie pirydynowo-wodnego roztworu soli addycyjnej benzamidu, usunięcie pirydyny, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem w postaci azeotropu pirydyna-woda, dodawanie w razie potrzeby wody podczas destylacji azeotropowej i oddzielenie małych ilości N,N'-dialkilomocznika, w wyniku czego uzyskuje się wodny roztwór soli addycyjnej określonego wyżej benzamidu z kwasem.

Etap 3 obejmuje wprowadzenie mocnej zasady do wodnego roztworu wytworzonego w etapie 2, w celu zneutralizowania soli addycyjnej z kwasem, ochłodzenie w celu przyspieszenia krystalizacji, filtrowanie, przemywanie i suszenie wytworzonych kryształów wolnej zasady 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamidu o wzorze 1, w którym R, R¹, R² i Am mają znaczenia określone powyżej i z którą może być zasocjowana woda.

W 1 etapie monoprotionowaną sól addycyjną 3-aminochinuklidyny /lub jej pochodnej/ z mocnym kwasem w wodnym roztworze, najdogodniej otrzymuje się z diprotionowanej soli addycyjnej z mocnym kwasem, korzystnie z dichlorowodorku, przez rozpuszczenie diprotionowanej soli w wodzie i dodanie około jednego równoważnika mocnej zasady w wodnym roztworze, korzystnie roztworu wodorotlenku sodu. Pochodną kwasu 2-metoksy-aminobenzoowego korzystnie rozpuszcza się w pirydynie, potrzebnej w reakcji, a otrzymany roztwór miesza się z wodnym roztworem określonym uprzednio, aby otrzymać trzeci roztwór. Wyżej wymienione reagenty, tj. związki o wzorze 2 i wzorze 3 w tym momencie powinny stanowić 10-30% wag. całego roztworu /ciężary równoważników molowych są w przybliżeniu równe tak, że każdy z reagentów będzie w ilości około 5-15% wag./, a ilość pirydyny i wody powinna być utrzymana w zakresie stosunku 50-90% obj. pirydyny do 50-10% obj. wody, korzystnie około 75-85% obj. pirydyny do 15-25% obj. wody. Do roztworu dodaje się N,N'-dialkilokarbodiimid, np. DCC i utrzymuje się temperaturę reakcji w zakresie 0-50°C, korzystnie około 25°C, przez czas potrzebny dla konwersji do benzamidu, zwykle przez około 10-24 godzin lub krócej. Wymagana ilość N,N'-dialkilokarbodiimidu jest mniejsza przy wyższym stosunku ilości pirydyny do wody.

W etapie 2 rozcieńczanie wodą mieszaniny pirydynowo-wodnej wytworzonej w 1 etapie przeprowadza się następująco: rozpuszcza się nierozpuszczoną sól addycyjną 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo 2.2.2 oktan-3-ylo/aminobenzamidu, hydrolizuje niezużyty środek kondensujący i wytrąca N,N'-dialkilomocznik, np. dicykloheksylomocznik, który usuwa się przez filtrację. Azeotropowe usuwanie pirydyny prowadzi do dalszego wytrącenia dialkilomocznika i korzystnie przeprowadza się je pod zmniejszonym ciśnieniem i temperaturą.

W 3 etapie wodny roztwór wytworzony w 2 etapie, zawierający sól addycyjną benzamidu z kwasem, neutralizuje się, oziębia i odfiltrowuje znanym sposobem wytworzone kryształy, które przemywa się wodą aż do momentu, gdy pH przesącza spadnie do około 8-9. Następnie kryształy suszy się w temperaturze od około 25-100°C pod zmniejszonym ciśnieniem, aż dożądanego stopnia suchości.

Następujące przykłady I-IV, VII, VIII, opis i schematy ilustrują sposób według wynalazku nie ograniczając jednak jego zakresu. Przykłady V i VI stanowią podstawę dla porównania ze sposobem wychodzącym poza zakres niniejszego wynalazku.

P r z y k ł a d I. Chlorowodorek N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-2-metoksy-4-/metyloamino/benzamidu [1:1].

Wytwarzanie związku tytułowego w surowej mieszaninie pirydyny i wody

Do mieszaniny wytworzonej przez rozpuszczenie 1,180 g /5,9 mola/ dichlorowodorku chinuklidyny w 1,7 l wody i dodanie 462 g /5,9 mola/ 51% wodnego roztworu wodorotlenku sodu i 400 g lodu wprowadzono podczas mieszania roztwór zawierający 1352,4 g /6,3 mola/ kwasu 4-/N-metyloamino/-5-chloro-2-metoksybenzoowego w 8 l pirydyny. Mieszaninę ochłodzono do 21°C i dodano 1,440 g /7,0 mola/ DCC. Ochładzanie przerwano i temperatura wzrosła do 28°C po 1 godz., po czym po dalszych 3 godz. spadła do 25°C. Dodano jeszcze 500 g /2,36 mola/ DCC i mieszano mieszaninę przez całą noc. TLC /15% roztwór wodorotlenku amonowego w metanolu/ wykazała pewną ilość nieprzereagowanej 3-aminochinuklidyny.

Dodano 15 ml stężonego kwasu solnego i mieszano przez 1/2 godz. Dodano jeszcze 200 g /1,0 mol/ DCC i mieszano przez 48 godz. TLC wykazała, że 3-aminochinuklidyna przereagowała w całości /procedura TLC - patrz przykład II/.

Wydzielanie wolnej zasady i rekonwersja do monochlorowodorku. Mieszaninę rozcieńczono wodą do objętości 40 l, mieszano przez całą noc i przefiltrowano w celu usunięcia N,N'-dicykloheksylomocznika. Placek filtracyjny przemyto 3 l wody. Czerwono-brązowy filtrat w ilości 22 l zatężono do objętości 10 l. Dodano 3 l wody i 200 g aktywowanego węgla drzewnego i mieszano mieszaninę przez noc, po czym przefiltrowano, aby usunąć węgiel drzewny. Do przesączu wkrapiano 470 g /6,0 moli/ 51,1% wodnego roztworu wodorotlenku sodu /zaszczepiając częścią wolnej zasady tytułowego związku/, po czym wytrącił się ciężki osad. Mieszaninę przefiltrowano, placek filtracyjny wysuszono w piecu próżniowym i uzyskano 1665 g wolnej zasady tytułowego związku. Wolną zasadę rozpuszczono w 6,7 l alkoholu izopropylowego i przesączono roztwór. Do przesączu, podczas mieszania, dodano 428 ml stężonego kwasu solnego, Osad zebrano i przemyto 1,5 l alkoholu izopropylowego, przesączono przez filtr próżniowy w atmosferze azotu i suszono przez całą noc w temperaturze 75°C pod wysoką próżnią. Otrzymano chlorowodorek w postaci białego proszku w ilości 1784 g /84%/.

Analiza: Obliczono dla $C_{16}H_{23}N_3O_2Cl_2$: C 53,34 H 6,44 N 11,66

Znaleziono: C 53,42 H 6,57 N 11,61

P r z y k ł a d II. Monohydrat monochlorowodorku 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-yl/-5-chloro-2-metoksybenzamid.

Wytwarzanie tytułowego chlorowodorku w mieszaninie pirydyna-woda

Do reaktora z mieszadłem wprowadzono 11 l wody, 7,30 kg /36,7 mola/ dichlorowodorku 3-aminochinuklidyny oraz roztwór wytworzony przez zmieszanie 2,93 kg /36,7 mola/ 50% roztworu wodorotlenku sodu i 2,44 kg pokruszonego lodu, uzyskując roztwór monochlorowodorku 3-aminochinuklidyny. Do ochłodzonego /30°C/ roztworu w reaktorze dodano roztwór 45 l pirydyny i 8,12 kg /40,3 mola, tj. w nadmiarze w stosunku do 3-aminochinuklidyny/ kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowego. Dodatkowo użyto 10 l pirydyny, aby spłukać cały roztwór kwasu do reaktora. Ochłodzenie przerwano i mieszano mieszaninę reakcyjną przez 1/2 godziny. Do mieszaniny reakcyjnej dodano 8,89 kg /43,0 mole/ stopionego ciepłego DCC i mieszano mieszaninę w temperaturze 25°C przez 6 godzin. TLC próbki, przeprowadzona przy użyciu 15% roztworu wodorotlenku amonowego w metanolu na płytce z żelazem krzemionkowym, metodą P. Haefelfinera opisaną w J. of Chromatography, 48 /184/ 1970, wykazała obecność nieprereagowanej 3-aminochinuklidyny. Dodano jeszcze dodatkowo 3,48 kg /16,8 mola/ DCC i mieszano mieszaninę przez 16 godzin. Powtórna analiza TLC wykazała brak 3-aminochinuklidyny.

Obróbka prowadząca do wytworzenia wolnej zasady. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczyła dodając 46 l wody, następnie mieszano przez kilka godzin, po czym przefiltrowano pod próżnią usuwając produkt uboczny - N,N'-dicykloheksylomocznik. Przesącz destylowano pod próżnią przy ciśnieniu 84,46 kPa, aby usunąć pirydynę. Gdy temperatura w reaktorze wzrosła do 50°C, dodano jeszcze 18 l wody i prowadzono dalej destylację próżniową aż do temperatury w reaktorze 65°C. Zmniejszono próżnię i dodano 6 litrów wody w celu rozpuszczenia wytrąconego chlorowodorku.

Mieszaninę przefiltrowano, aby usunąć niewielką ilość nierozpuszczonego osadu. Przesącz ochłodzono do 15°C i dodano 2,93 kg /36,6 mola/ 50% roztworu wodorotlenku sodu wytrącając tytułowy związek w postaci wolnej zasady. Mieszaninę ochłodzono dalej do 10°C i przefiltrowano. Placek filtracyjny przemyto wodą, aż do momentu, gdy pH przesączu spadło do 8-9. Szaro-biały osad suszono w temperaturze 37,8°C i pod ciśnieniem 84,46 kPa przez 16 godzin uzyskując 12,965 kg hydratu wolnej zasady, zawierającego 15% wag. wody.

Rekonwersja do chlorowodorku. Hydrat wolnej zasady wprowadzono do 50 l alkoholu izopropylowego i ogrzano mieszaninę do 50°C, po czym przefiltrowano, aby usunąć niewielką ilość białego nierozpuszczalnego osadu. Użyto dodatkowo 15 l alkoholu izopropylowego

do przeniesienia i przemycia. Sklarowany przesącz ochłodzono do 15°C i wolno dodano 2,96 l wodnego roztworu 37% kwasu solnego. Mieszaninę chłodzono przez 26 godzin i zebrano biały osad przez filtrację próżniową. Po wysuszeniu do stałej wagi otrzymano 12,56 kg monohydratu monochlorowodoru związku tytułowego, co stanowi 94% wydajność /liczoną na ograniczający reagent - chlorowodorek 3-aminochinuklidyny/, o temperaturze topnienia 154-156°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{15}H_{23}N_3O_3Cl_2$: C 49,46 H 6,36 N 11,54

Znaleziono: C 49,38 H 6,44 N 11,46

P r z y k ł a d III. 4-Amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-2-metoksybenzamid.

Wytwarzanie chlorowodoru związku tytułowego w mieszaninie pirydyna-woda. Do roztworu 60 ml pirydyny zawierającego 10,8 g /0,0535 mola/ kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoowego dodano wodny roztwór zawierający monochlorowodorek 3-aminochinuklidyny wytworzony przez dodanie 2 g /0,05 mola jako 50% wodny roztwór/ wodorotlenku sodu i wprowadzenie do roztworu wodorotlenku 10 g /0,05 mola/ dichlorowodoru 3-aminochinuklidyny. Do wytworzonego roztworu dodano 12,4 g /0,0585 mola/ N,N'-dicykloheksylokarbodiimidu. Po mieszanii przez całą noc w temperaturze pokojowej stwierdzono obecność nieprzereagowanej 3-aminochinuklidyny i dodano jeszcze 5,15 g /0,0243 mola/ DCC. Po mieszanii przez dalsze 8 godzin dodano jeszcze 10,3 g DCC i mieszało mieszaninę przez cały weekend /w przybliżeniu 60 godzin/.

Wydzielanie wolnej zasady. Mieszaninę reakcyjną przefiltrowano w celu usunięcia produktu ubocznego - N,N'-dicykloheksylomocznika, placek przemyto wodą, która spływała do przesączu. Przesącz poddano analizie TLC /stosując metodę opisaną w przykładzie II/ i stwierdzono nieznaczna ilość nieprzereagowanej 3-aminochinuklidyny. Odparowano pirydynę i dodano w razie potrzeby wodę. Wodną pozostałość przefiltrowano w celu usunięcia śladów lepkiego osadu. Przesącz zalkalizowano i zaszczipiono. Osad zebrano, przemyto 3 razy wodą i wysuszono w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 66,6 Pa przez około 2 godziny, uzyskując 14,6 g produktu, w którym metodą NMR stwierdzono zawartość około 1 mola wody na 1 mol benzamidu. Wydajność liczona na monohydrat wyniosła 89%.

P r z y k ł a d IV. Monohydrat monochlorowodoru 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-2-metoksybenzamid.

Wytwarzanie chlorowodoru związku tytułowego w mieszaninie pirydyna-woda. Do roztworu 1,2 kg /6 moli/ dichlorowodoru 3-aminochinuklidyny /99,5% czystego/ w 1,8 l wody dodano roztwór 240 g /6,0 moli/ wodorotlenku sodu w 630 ml wody. Do wytworzonego roztworu /oziębionego w łaźni wodnej/ dodano roztwór 1,34 kg /6,5 mola/ kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoowego /98% czystego/ w 8,0 l pirydyny. Dodatkowy 1 l pirydyny użyto do spłukania roztworu. Temperatura wzrosła do 28°C, po czym obniżono ją do 20°C w łaźni wodnej. Do mieszaniny dodano 1,47 kg /7,0 mola/ DCC /98% czystego/ oziębając do około 15-23°C. Mieszaninę reakcyjną mieszało przez noc, po czym dodano jeszcze 500 g /2,4 mola/ DCC. Następnie mieszało w temperaturze około 25°C przez 5 godzin i po tym czasie pozostała tylko minimalna ilość nieprzereagowanej 3-aminochinuklidyny. Mieszaninę mieszało jeszcze przez 3,5 godziny i dodano 3,0 l wody. Po mieszanii przez całą noc mieszaninę przefiltrowano przez filtr ze spiekane go szkła /rozdrobniona bibuła filtracyjna/ usuwając N,N'-dicykloheksylomocznik. Placek filtracyjny przemywano, aż do momentu usunięcia śladów żółtego zabarwienia. Całkowita objętość przesączu połączonego z popłuczynami wynosiła 21 l. Zmniejszono ją do 6,5 l stosując wyparkę próżniową impulsową. Dalsze zatężanie do 4 l prowadzono pod ciśnieniem 87,83 kPa. Do koncentratu dodano 6 l alkoholu n-propylowego, po czym pozostawiono na całą noc i odfiltrowano kryształy /z trudnością/, które następnie rozpuszczono w cieplej mieszaninie 4 l alkoholu izopropylowego i 300 ml wody. Mętny roztwór szybko przesączono, aby usunąć nierozpuszczalne zanieczyszczenia. Przesącz oziębiono i rozcieńczono 4 l alkoholu izopropylowego. Wytrącony osad zebrano przez filtrację. Drugi i trzeci rzut kryształów otrzymano przez zatężanie każdorazowo przesączu /roztworu macierzystego/.

Konwersja do wolnej zasady. Połączone produkty stałe rozpuszczono w minimalnej ilości wody i przeprowadzono w wolną zasadę dodając wodorotlenek sodu. Wolną zasadę oddzielono przez filtrację.

Rekonwersja do chlorowodoru. Wolną zasadę rozpuszczono w alkoholu izopropylowym i potraktowano roztwór stężonym kwasem solnym. Po wymrożeniu wytrącił się chlorowodorek. Sól rekrytalizowano z 5 ml/g 90% alkoholu izopropylowego. Całkowita wydajność tytułowego produktu ze wszystkich rzutów krystalizacji wynosiła 95% wydajności teoretycznej.

P r z y k ł a d V /porównawczy/. Chlorowodorek N-/1-azabicyklo[2.2.2]okt-3-ylo/-5-chloro-2-metoksy-4-metyloamino/-benzamidu /1:1/.

Do roztworu 36 g /0,167 mola/ kwasu 2-metylo-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowego w 200 ml pirydyny dodano mieszając wodny roztwór 32 g /0,167 mola/ dichlorowodoru 3-aminochinuklidyny w 60 ml wody i uzyskano przezroczysty roztwór. Roztwór oziębiono w łaźni wodnej z lodem i wkraplano do niego przez 30 minut roztwór 41,30 g /0,201 mola/ DCC w 20 ml pirydyny. Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 5,5 godziny i dodano jeszcze porcję 27,5 g /0,134 mola/ DCC w 40 ml pirydyny. Mieszano przez noc w temperaturze pokojowej. Przesączono usuwając N,N'-dicykloheksylomocznik i przemyto około 600 ml wody. Przesącz odprowadzono do suchości, a pozostałość ogrzewano z wodą.

Mieszaninę przesączono, a nierozpuszczalny materiał przemyto gorącą wodą. Przesącz zakwaszono do pH 2-3 stężonym kwasem solnym i ekstrahowano dwukrotnie 200 ml chlorku metylenu każdorazowo. pH wodnego roztworu doprowadzono do wartości 10-12 stosując 50% wodny roztwór wodorotlenku sodu, po czym roztwór wyekstrahowano dwukrotnie stosując po 250 ml chlorku metylenu każdorazowo. Połączone ekstrakty przemyto 200 ml nasyconego roztworu chlorku sodu, wysuszono nad siarczanem magnezu, potraktowano aktywnym węglem drzewnym i przefiltrowano. Do przesączu dodano 150 ml alkoholu izopropylowego i odparowano roztwór uzyskując 51 g oleju. Olej rozpuszczono w 150 ml gorącego alkoholu izopropylowego i potraktowano stężonym kwasem solnym uzyskując zawiesinę.

Mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny, po czym dodano 300 ml suchego acetonu. Po dalszym mieszanii zebrano ciało stałe, przemyto dwukrotnie suchym acetonem i wysuszono w strumieniu azotu uzyskując 34,8 g stałego produktu, który rekrytalizowano z mieszaniny metanol-etanol-woda i otrzymano 24,84 g /41,5% wydajności teoretycznej/ białego produktu stałego o temperaturze topnienia 255-258°C.

Analiza: Obliczono dla $C_{16}H_{23}N_3O_3Cl_2$: C 53,34 H 6,44 N 11,66

Znaleziono: C 53,04 H 6,44 N 11,61

P r z y k ł a d VI /porównawczy/. /Stosunek 3-aminochinuklidyny: HCl = 1:2; pirydyna:woda 85-15/

Hydrat chlorowodoru 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-2-metoksybenzamidu /1:1:1/

Do roztworu 11 g /0,0546 mola/ kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowego i 8,5 g /0,0425 mola/ chlorowodoru 3-aminochinuklidyny w 90 ml pirydyny i 20 ml wody dodano 13 g /0,063 mola/ DCC używając 10 ml pirydyny do spłukania. Temperatura mieszaniny reakcyjnej wzrosła, gdy zaczął się wytrącać stały N,N'-dicykloheksylomocznik. Aby ułatwić mieszanie dodano jeszcze 20 ml pirydyny. Analiza TLC /patrz procedura według przykładu II/ wykazała dużą ilość wyjściowej 3-aminochinuklidyny.

Do mieszaniny reakcyjnej dodano jeszcze 7 g /0,34 mola/ DCC i 10 ml pirydyny. Mieszaninę mieszano przez noc w temperaturze pokojowej i jeszcze stwierdzono obecność nieprereagowanej 3-aminochinuklidyny. Następnie mieszaninę przefiltrowano, aby usunąć N,N'-dicykloheksylomocznik /placek filtracyjny przemyto wodą/. Przesącz i wodę po przemyciu połączono i zatężono do konsystencji oleju, który zestalono przez ochłodzenie. Placek N,N'-dicykloheksylomocznika przepłukano trzy razy, a wodę płuczącą użyto do rozpuszczenia większości zestalonego oleju. Mieszaninę przesączono usuwając nieprzereagowany kwas 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowy. Przesącz zakwaszono kilkoma kroplami stężonego kwasu solnego, po czym wyekstrahowano dwukrotnie chlorkiem metylenu, aby usunąć więcej mocznika i odrzucono warstwę chlorku metylenu. Do oziębionej warstwy wodnej dodano

jeszcze chlorku metylenu i 50% wodnego roztworu wodorotlenku sodu, aż do uzyskania odczynu silnie zasadowego. Warstwy rozdzielono i warstwę wodną ekstrahowano jeszcze raz chlorkiem metylenu. Warstwy chlorku metylenu połączono, przemyto roztworem chlorku sodu, wysuszono, potraktowano aktywnym węglem drzewnym i przesączono. Przesącz odparowano, a pieniącą się pozostałość rozpuszczono w alkoholu izopropylowym. Roztwór oziębiono i zakwaszono stężonym kwasem solnym /37%. Dodano acetonu, aby wytrącić dodatkowo substancję stałą. Zawiesinę przesączono, placek filtracyjny przemyto dwukrotnie acetonem i wysuszono uzyskując 10,14 g /65,8%/ monohydratu monochlorowodoru związku tytułowego.

P r z y k ł a d y VII a-d. Sposobem według przykładu II, stosując zamiast kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowego kwas 4-amino-5-bromo-2-metoksybenzoesowy, kwas 4-amino-2,5-dimetoksybenzoesowy, 4-amino-2-metoksybenzoesowy i kwas 5-chloro-4-/dimetyloamino/-2-metoksybenzoesowy, wytworzono następujące związki:

- a/ chlorowodorek 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-bromo-2-metoksybenzamid,
- b/ chlorowodorek 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-2,5-dimetoksybenzamid,
- c/ chlorowodorek 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-2-metoksybenzamid,
- d/ chlorowodorek N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-4-/dimetyloamino/-2-metoksybenzamid.

P r z y k ł a d y VIII a-b. Sposobem według przykładu II, stosując zamiast monochloroku 3-aminochinuklidyny monochlorowodorek 3-/metyloamino/chinuklidyny, monochlorowodorek 3-/etyloamino/-chinuklidyny, wytworzono:

- a/ monochlorowodorek 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-N-metylo-5-chloro-2-metoksybenzamid,
- b/ monochlorowodorek 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-N-etylo-5-chloro-2-metoksybenzamid.

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania soli addycyjnej N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamid z kwasem o wzorze 4 przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R¹ oznacza niższą grupę alkilową, R² jest wybrane z grupy składającej się z atomu wodoru, chlorowca i niższej grupy alkoksylowej, Am jest wybrane spośród grupy aminowej, metyloaminowej lub dimetyloaminowej, X oznacza anion mocnego kwasu mineralnego oraz N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-aminobenzamid w postaci wolnej zasady o wzorze 1, w którym R, R¹, R² i Am mają wyżej określone znaczenia, z n a m i e n n y t y m, że poddaje się reakcji sól addycyjną 3-aminochinuklidyny z kwasem o wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenia, a stosunek równoważników HX do azotu chinuklidyny wynosi około 1:1, z pochodną kwasu aminobenzoesowego o wzorze 3, w którym R¹, R² i Am mają wyżej podane znaczenie, w obecności N,N'-dialkylkarbodiimidu jako środka kondensującego, w roztworze pirydyny-woda, w którym stosunek % objętościowych pirydyny do wody jest w zakresie od 50:50 do 90:10, w temperaturze około 0-50, otrzymując mieszaninę zawierającą pirydynę, wodę, sól addycyjną N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamid z kwasem o wzorze 4 i N,N'-dialkilomocznik jako produkt uboczny, po czym ewentualnie uzyskaną mieszaninę, w razie potrzeby rozcieńcza się wodą, aby rozpuścić wytrąconą sól addycyjną benzamid z kwasem, oddziela się produkt uboczny - N,N'-dialkilomocznik i z uzyskanego roztworu soli addycyjnej benzamid z kwasem usuwa się pirydynę pod zmniejszonym ciśnieniem w postaci azeotropu z wodą, dodając wodę w razie potrzeby, oddziela się małą ilość N,N'-dialkilomocznika, a do otrzymanego wodnego roztworu soli addycyjnej benzamid z kwasem dodaje się mocną zasadę, aby zneutralizować składnik kwasowy soli addycyjnej, oziębia się, krystalizuje i odsącza, przemywa się i suszy kryształ wolnej zasady 2-alkoksy-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamid o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako sól addycyjną 3-aminochinuklidyny z kwasem stosuje się monochlorowodorek 3-aminochinuklidyny.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako pochodną kwasu aminobenzoesowego stosuje się kwas 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowy.

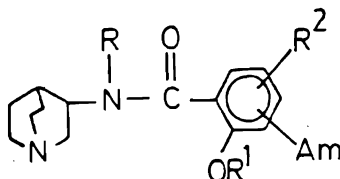
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania monochlorowodoru 4-amino-N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-2-metoksybenzamid jako sól addycyjną 3-aminochinuklidyny stosuje się monochlorowodorek 3-aminochinuklidyny, a jako pochodną kwasu aminobenzoesowego stosuje się kwas 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoesowy.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytwarzania monochlorowodoru N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/-5-chloro-2-metoksy-4-/metyloamino/benzamid jako sól addycyjną 3-aminochinuklidyny stosuje się monochlorowodorek 3-aminochinuklidyny, a jako pochodną kwasu aminobenzoesowego stosuje się kwas 4-/N-metyloamino/-5-chloro-2-metoksybenzoesowego.

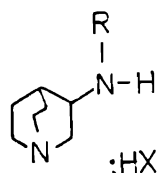
6. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako N,N'-dialkilokarbodiimid stosuje się N,N'-dicykloheksylokarbodiimid.

7. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosunek % objętościowych pirydyny do wody jest w zakresie od 75:25 do 75:15.

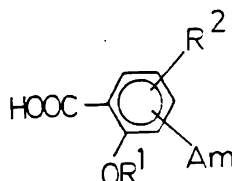
8. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że miesza się roztwór stanowiący wodny roztwór soli addycyjnej 3-aminochinuklidyny z kwasem o wzorze 2, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, a stosunek równoważników H^+ do azotu chinuklidyny wynosi około 1:1, z drugim roztworem stanowiącym roztwór pirydynowy pochodnej kwasu aminobenzoesowego o wzorze 3, w którym R^1 , R^2 i Am mają wyżej podane znaczenie i otrzymuje się trzeci roztwór, w którym stosunek % objętościowych pirydyny do wody jest w zakresie od 50:50 do 90:10 i do roztworu tego dodaje się N,N'-dialkilokarbodiimidu jako środka kondensującego w ilości wystarczającej, aby sól chinuklidyny całkowicie przeprowadzić w sól addycyjną benzamid z kwasem, w temperaturze około 0-50°C, po czym odsącza się produkt uboczny - N,N'-dialkilomocznik i uzyskuje się roztwór pirydynowo-wodny soli addycyjnej N-/1-azabicyklo[2.2.2]oktan-3-ylo/aminobenzamid z kwasem.



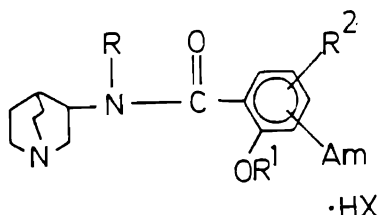
WZÓR 1



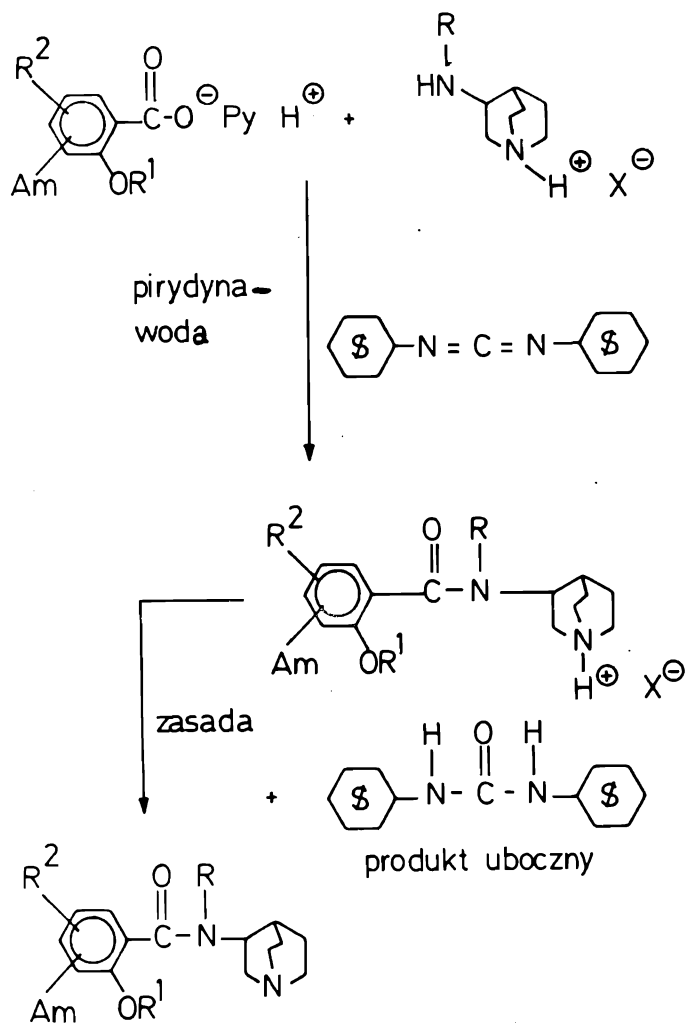
WZÓR 2



WZÓR 3

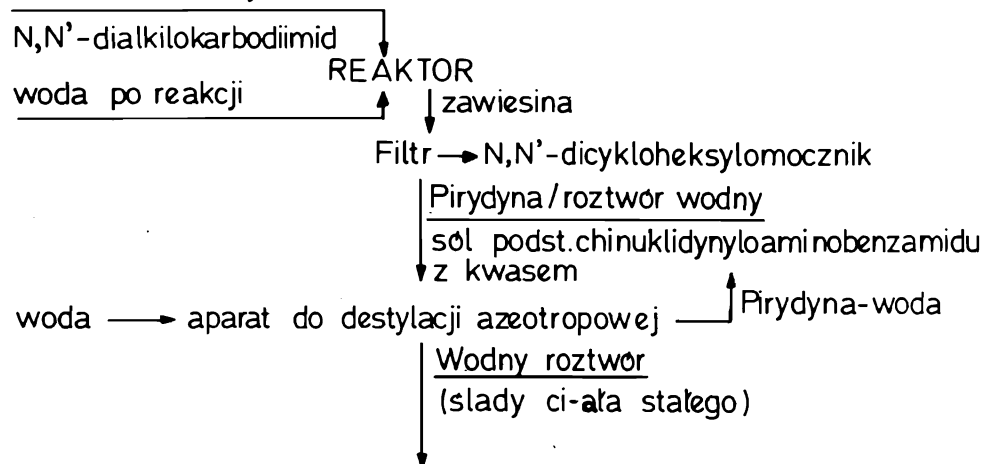


WZÓR 4

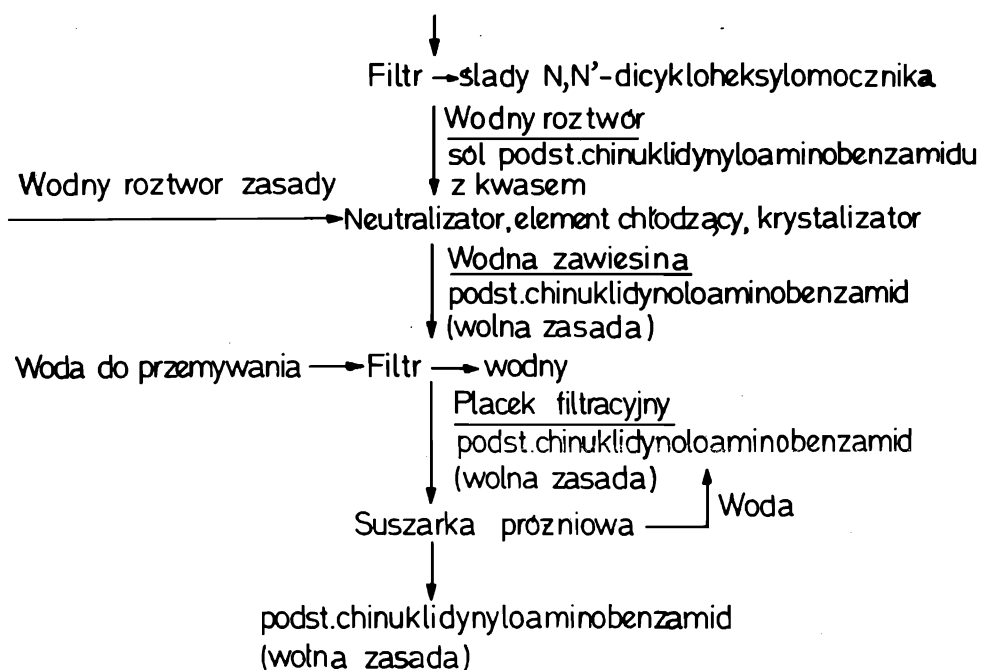


SCHEMAT 1

Woda, sól 3-amino-
chinuklidyny* z moc-
nym kwasem, mocna
zasada**. Podst. kwas
aminobenzoowy



SCHEMAT 2 (1)



SCHEMAT 2 (2)